

## (12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2003年7月10日 (10.07.2003)

PCT

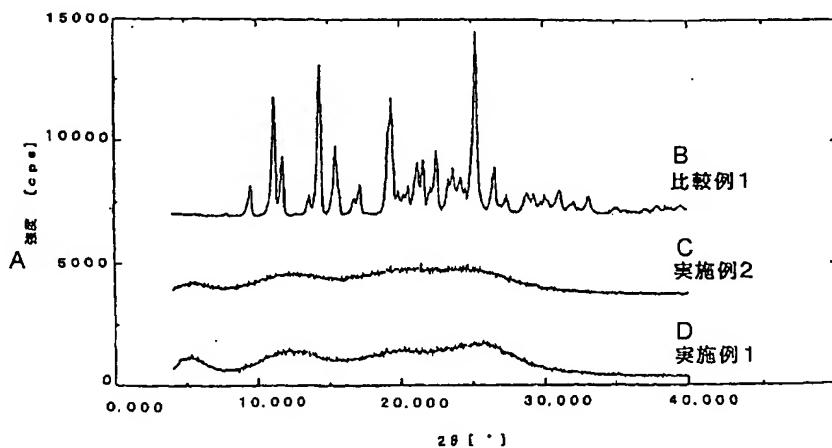
(10) 国際公開番号  
WO 03/055886 A1

- (51) 国際特許分類?: C07D 487/04, A61K 31/55, 9/14, 47/38, A61P 29/00, 37/08
- (52) 国際出願番号: PCT/JP02/13558
- (22) 国際出願日: 2002年12月25日 (25.12.2002)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願2001-393016  
2001年12月26日 (26.12.2001) JP
- (71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 明治製薬株式会社 (MEIJI SEIKA KAISHA, LTD.) [JP/JP]; 〒104-8002 東京都中央区京橋二丁目4番16号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および  
(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 石倉 豊昭 (ISHIKURA, Toyaoiki) [JP/JP]; 〒222-8567 神奈川県横浜市港北区師岡町760 明治製薬株式会社 薬品総合研究所内 Kanagawa (JP). 石澤 孝之 (ISHIZAWA, Takayuki) [JP/JP]; 〒222-8567 神奈川県横浜市港北区師岡町760 明治製薬株式会社 薬品総合研究所内 Kanagawa (JP). 末株 健志 (SUE-MUNE, Kenji) [JP/JP]; 〒222-8567 神奈川県横浜市港北区師岡町760 明治製薬株式会社 薬品総合研究所内 Kanagawa (JP). 石渡 真由美 (ISHIWATA, Mayumi) [JP/JP]; 〒222-8567 神奈川県横浜市港北区師岡町760 明治製薬株式会社 薬品総合研究所内 Kanagawa (JP). 宇田川 周子 (UDAGAWA, Chikako) [JP/JP];

[続葉有]

(54) Title: AMORPHOUS SUBSTANCE OF TRICYCLIC TRIAZOLOBENZAZEPINE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: 三環性トリアゾロベンゾアゼピン誘導体の非晶質物質



A...INTENSITY [cps]

B...COMPARATIVE EXAMPLE 1

C...EXAMPLE 2

D...EXAMPLE 1

(57) Abstract: Amorphous 2-(1-isopropoxycarbonyloxy-2-methylpropyl)-7,8-dimethoxy-4(5H),10-dioxo-2H-1,2,3-triazolo[4,5-c][1]benzazepine, which is improved in absorbability and solubility; and a medicinal composition containing the compound. Also provided are processes for producing amorphous 2-(1-isopropoxycarbonyloxy-2-methylpropyl)-7,8-dimethoxy-4(5H),10-dioxo-2H-1,2,3-triazolo[4,5-c][1]benzazepine and for producing a medicinal composition containing the compound.

[続葉有]

WO 03/055886 A1



〒222-8567 神奈川県 横浜市 港北区師岡町 760 明治製薬株式会社 薬品総合研究所内 Kanagawa (JP).

(74) 代理人: 吉武 賢次, 外(YOSHITAKE,Kenji et al.); 〒100-0005 東京都 千代田区 丸の内三丁目 2番 3号 富士ビル 323号 協和特許法律事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:  
— 國際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドスノート」を参照。

---

(57) 要約:

吸収性および溶解性が改善された非晶化した2-(1-イソプロポキシカルボニルオキシ-2-メチルプロビル)-7,8-ジメトキシ-4(5H), 10-ジオキソ-2H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピンおよびこれを含んでなる医薬組成物が開示されている。また、非晶化した2-(1-イソプロポキシカルボニルオキシ-2-メチルプロビル)-7,8-ジメトキシ-4(5H), 10-ジオキソ-2H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピンおよびこれを含んでなる医薬組成物の製法が開示されている。

## 明細書

## 三環性トリアゾロベンゾアゼピン誘導体の非晶質物質

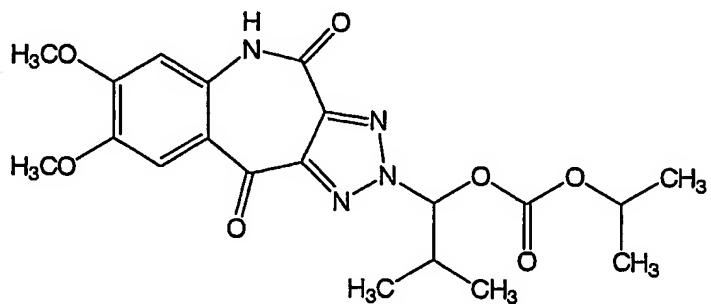
## [発明の背景]

発明の分野

本発明は、溶解性および吸収性が改善された非晶質化した2-(1-イソプロポキシカルボニルオキシ-2-メチルプロピル)-7,8-ジメトキシ-4(5H),10-ジオキソ-2H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピンおよびこれを含有してなる医薬組成物に関する。

背景技術

2-(1-イソプロポキシカルボニルオキシ-2-メチルプロピル)-7,8-ジメトキシ-4(5H),10-ジオキソ-2H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン(以下、本明細書において「化合物A」という。)は、下記の化学構造を示す、WO 99/16770公報(日本特許第3188482号公報、米国特許第6372735号公報)に開示された化合物である(これら公報の記載は引用することにより本明細書の開示の一部とされる)。



この化合物は経口投与後に肥満細胞の膜安定化作用とアレルギー性炎症に対する抑制作用を発揮することから、各種の経口抗アレルギー剤として臨床での利用が期待されている。しかしながら、結晶形態の化合物A(以下、本明細書において「結晶性化合物A」という。)は難溶性であるため、そのままの形態で製剤に供しても消化管内でほとんど溶解せず、生体内に吸収されにくい。従って、経口

製剤を設計・製造するためには、結晶性化合物Aの溶解性および吸収性の改善が必要となる。

本発明者らは上記の結晶性化合物Aの溶解性を改善させる目的で、これまでに種々の方法を試みた。化合物Aは、製剤学的に許容されるpH範囲において解離またはプロトン化する官能基をその構造中に有していないため、酸または塩基性の添加物を用いて結晶性化合物Aを溶解させることは困難であった。また、シクロデキストリン類などの包接化合物や各種界面活性剤、高分子化合物などを添加しても、結晶性化合物Aを実質的に可溶化することは困難であった。さらに、結晶性化合物Aは、グリセリンやプロピレングリコール、マクロゴール400などにも、製剤学的に利用できる程度には溶解しなかった。また、微粉碎による易吸収性薬物を開示している特開昭62-185013号に記載の内容に準拠して結晶性化合物Aの微粉碎結晶を得て、これをイヌなどの実験動物に経口投与したが、製剤として期待し得るほどの吸収率の改善は認められなかった。

このような難溶性の結晶性化合物の溶解性を改善する手法として、非晶質に変換する方法（例えば、Yu L.、Advanced Drug Delivery Reviews 48巻、29頁、2001年）が知られている。その具体的な方法としては、加熱溶融法、難溶性溶媒添加による急速晶析、凍結乾燥、噴霧乾燥、固体分散体の調製、メカノケミカル変換（粉碎など）、結晶性水和物からの脱水和などが挙げられている。しかしながら、結晶性化合物Aは、融点と分解点とが近接しているため加熱溶融すると分解を生じる、急速晶析法によっても結晶として析出する、凍結乾燥溶媒として適切な溶媒がない、熱可塑性物質中にも加熱溶融せずまた各種添加物とともに溶媒に溶解させても減圧留去中に結晶が析出する（すなわち、溶融法または溶媒留去法による固体分散体の調製ができない）、粉碎やエクストルーダー処理を施したが非晶質にならないまたは分解物を生じる、水和物を形成しない、など薬物を非晶質化する一般的に知られている手法の多くが適用できなかった。

#### [発明の概要]

本発明者らは、今般、化合物Aを溶媒に溶解させて噴霧乾燥することにより、得られる噴霧乾燥物の結晶化度が有意に低下することを見出した。しかし、結晶

性化合物Aは水だけでなく各種溶媒にも難溶性であり、噴霧乾燥するうえで適切な溶媒の選択が課題となつた。そして、本発明者らは、ある種の限られた溶媒に化合物Aを溶解した後これを噴霧乾燥することで、結晶性化合物Aを非晶質に変換し得ることを見出した。さらに、メチルセルロースおよび／またはヒドロキシプロピルメチルセルロースを配合することにより、非晶質化した化合物Aの結晶化を抑制することができることを見出した。本発明は、これら知見に基づくものである。

したがつて、本発明は、溶解性および吸収性が改善された非晶質化した化合物Aおよびこれを含んでなる組成物、並びにそれらの製造方法の提供をその目的としている。

すなわち、本発明による非晶質の化合物Aは、粉末X線回折分析図に回折ピークを示さず、37°Cの1重量%メチルセルロース溶液に15μg/mL～20μg/mLの溶解度を示すものである。

また、本発明によれば、非晶質の化合物Aの結晶化が抑制された組成物が提供され、組成物は上記本発明による非晶質の化合物Aとメチルセルロースおよび／またはヒドロキシプロピルメチルセルロースを含有する組成物を含んでなるものである。

また、本発明によれば、非晶質の化合物Aを製造する方法が提供され、2-(1-イソプロポキシカルボニルオキシ-2-メチルプロピル)-7,8-ジメトキシ-4(5H),10-ジオキソ-2H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピンを塩化メチレンに溶解後、これを噴霧乾燥することを含んでなる。

#### [図面の簡単な説明]

図1は、実施例1および2で得られた非晶質の化合物Aおよび非晶質組成物並びに比較例1で得られた結晶性化合物Aの粉末X線回折図である。

図2は、実施例1、2、および3で得られた非晶質の化合物Aおよび非晶質組成物並びに比較例1で得られた結晶性化合物Aの水への溶解性を示す図である。

図3は、実施例1で得られた非晶質の化合物Aおよび比較例1で得られた結晶

性化合物Aの1重量%メチルセルロース水溶液への溶解性を示す図である。

図4は、実施例14で得られた、非晶質の化合物Aを含んでなるカプセル剤の水への溶解性を示す図である。

図5は、実施例1で得られた非晶質の化合物Aおよび比較例1で得られた結晶性化合物Aを、それぞれ1重量%メチルセルロース水溶液に懸濁させて、それをピーグル犬に経口投与した場合の血漿中薬物濃度推移を示す図である。

#### [発明の具体的説明]

##### 非晶質の化合物Aおよびその製造法

本発明による非晶質の化合物Aは、粉末X線回折分析値にて固有の回折ピークを与えることのない固体状態にあるものを意味する。そして、本発明による非晶質の化合物Aは、37°Cの1重量%メチルセルロース溶液に、15μg/mL～20μg/mLの溶解度を示す。

本発明による非晶質の化合物Aは、化合物Aを塩化メチレンに溶解後、これを噴霧乾燥することにより製造することが出来る。

結晶性化合物Aは、水だけでなく種々の汎用される溶媒にも難溶性であり、塩化メチレン中にも約1重量%しか溶解しない。ところが、結晶性化合物Aは塩化メチレン中に一旦溶解すれば、濃縮して15重量%を超える濃度になっても、結晶として析出しない。また、このような濃縮操作の有無に関係なく、化合物Aの塩化メチレン溶液を噴霧乾燥することにより、非晶質の化合物Aを得ることが出来る。噴霧乾燥物の回収効率を高める目的で、または噴霧乾燥処理時間を短縮する目的で、噴霧乾燥に用いる溶液の濃度は高く設定されるのが好ましく、従って、本発明の好ましい態様によれば、化合物Aの塩化メチレン溶液は濃縮操作を施した後、噴霧乾燥されることが好ましい。噴霧乾燥に供する塩化メチレン溶液中の化合物Aの濃度は、好ましくは1～15重量%の範囲であり、より好ましくは3～10重量%の範囲である。噴霧乾燥の詳細および具体的方法は後記する。

本発明による非晶質の化合物Aは、結晶性化合物Aと比較して特に水に対する溶解性が改善されているため、医薬原末、とりわけ経口投与用の医薬組成物の製造原末として好ましく用いられる。なお、化合物Aはアレルギー疾患の予防また

は治療に用いることが出来る。アレルギー疾患としては、例えば気管支喘息、湿疹、蕁麻疹、アレルギー性胃腸障害、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎などが挙げられる。

本発明による非晶質の化合物Aはそのまま経口投与されてもよいが、一般的には、公知の医薬上許容される担体とともに経口投与用の剤形とされる。担体としては、賦形剤（例えば、乳糖、結晶セルロース、デンプン、リン酸水素カルシウム等）、結合剤（例えばデンプン、カルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース等）、崩壊剤（カルメロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム、タルク等）などを用いることにより、医療に通常供される錠剤、カプセル剤、顆粒剤、ドライシロップ剤や、常法によるシロップを含む各種液剤の形態に処方できる。さらに、これらの各種製剤は、長時間にわたって作用が持続する徐放性製剤とすることもできる。

さらに、本発明の別の態様によれば、本発明による非晶質の化合物Aをヒトを含む動物に投与することを含んでなる、アレルギー疾患の予防または治療方法が提供される。また、本発明による別の態様によれば、抗アレルギー薬の製造のための、本発明による非晶質の化合物Aの使用が提供される。

#### 非晶質の化合物Aを含んでなる組成物

本発明によれば、非晶質の化合物Aを含んでなる組成物、とりわけ医薬組成物が提供される。本発明の好ましい態様によれば、特に経口投与用の医薬組成物が提供される。

本発明の好ましい態様によれば、本発明による非晶質の化合物Aは、メチルセルロースまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースとともに組成物に配合される。このような組成物の化合物Aは長期間にわたり、水等の溶媒への良好な溶解度を維持する。以下の理論に拘束される訳ではないが、メチルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースは、非晶質化した化合物Aの結晶化を抑制し、非晶質としての溶解濃度が長時間にわたり維持されることによるものと推定される。メチルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースの配合量は、意外なことにその配合量が少量であっても、化合物Aの非晶質状態を維持する効果が高いが、本発明のより好ましい態様によれば、非晶質の化合物Aを1と

した場合、メチルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースの合計量との混合比率（重量基準）は0.01～2の範囲が好ましく、より好ましい下限は0.05であり、好ましい上限は1である。

本発明の別の態様によれば、本発明による非晶質の化合物Aと、製剤学的に配合することが一般に許容され得る高分子化合物とを含んでなる組成物が提供される。このような高分子化合物としては、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、ポリビニルビロリドン、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、メタクリル酸コポリマーL、アミノアルキルメタクリルアクリレートコポリマーE、酢酸ビニル・ビニルビロリドン共重合物からなる群より選択することができるものである。これらは二種以上混合して用いてもよい。

本発明による上記組成物は、非晶質の化合物Aを得て、その後、メチルセルロースもしくはヒドロキシプロピルメチルセルロースまたは高分子化合物とを物理的に混合して得ることが出来る。

また、本発明の別の態様によれば、本発明による上記組成物は、化合物Aと、メチルセルロースもしくはヒドロキシプロピルメチルセルロースまたは高分子化合物ととともに塩化メチレンに溶解した後、これを噴霧乾燥することにより製造することができる。

高分子化合物の中には、塩化メチレンだけでは溶解しないか、または、溶解速度が遅いものが含まれる。例えば、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、カルボキシメチルエチルセルロース、メタクリル酸コポリマーLなどがそのような傾向を有する。このような高分子化合物を使用する場合には、塩化メチレンにメタノールやエタノールなどの低級アルコールを加えた混合溶媒を用いることで溶解させることができる。本発明の好ましい態様によれば、低級アルコールとは好ましくは炭素数1～3のアルキルアルコールである。

本発明の好ましい態様によれば、結晶性化合物Aを塩化メチレン中に溶解させた後、場合によりこれを濃縮し、その溶解液または濃縮液に低級アルコールを加えて混合溶液とし、それに上記の高分子化合物を溶解させて、得られる溶液、ま

たは、化合物Aの塩化メチレン溶液と別途調製した上記高分子化合物の低級アルコール溶液または懸濁液とを混合・攪拌することにより得られる溶液を噴霧乾燥することが好ましい。

塩化メチレンと低級アルコールとの混合比率は、化合物Aとメチルセルロースもしくはヒドロキシプロピルメチルセルロースまたは高分子化合物の溶液として調製できるのであれば特に限定されないが、塩化メチレンに対する低級アルコール比率が重量比で3倍量以下が好ましく、より好ましくは1.5倍量以下である。

このようにして得られた、本発明による組成物は、そのまま経口投与されてもよいが、一般的には、公知の医薬上許容される担体とともに経口投与用の剤形とされる。担体としては非晶質の化合物Aについて上記したものと同様のものが挙げられる。

さらに、本発明の別の態様によれば、本発明による非晶質の化合物Aを含んでなる組成物をヒトを含む動物に投与することを含んでなる、アレルギー疾患の予防または治療方法が提供される。また、本発明による別の態様によれば、抗アレルギー薬の製造のための、本発明による非晶質の化合物Aを含んでなる医薬組成物の使用が提供される。

#### 噴霧乾燥

本発明において、噴霧乾燥を実施する装置は、一般に食品や医薬品、各種化学工業などの分野で使用されているものと同様の装置が使用可能である。ただし、噴霧乾燥に供するための溶液に低級アルコールを加える場合には、防爆仕様の噴霧乾燥機を使用することが望ましい。

化合物Aは、噴霧乾燥工程におけるミスト形成から乾燥までに要する時間が長くなると、結晶と非晶質とが混在してしまう傾向が強い。結晶が混在しない非晶質を得るためにには、噴霧ミスト径を極力小さくすることが好ましい。そのため、噴霧乾燥機の下記稼働条件以外に溶液噴霧装置の仕様や能力が重要な要素となる。噴霧装置としては、ロータリーアトマイザーよりは二流体または四流体ノズルを用いることが望ましい。ただし、それらの稼働条件にも関係するため、必ずしもこれに限定するものではない。

噴霧乾燥において上記のように噴霧ミスト径を小さくするため、得られる噴霧

乾燥物の粒子径も小さくなる。噴霧乾燥物の捕集にあたっては、一般的に用いられるサイクロン以外に各種のフィルターを用いることもできる。

噴霧乾燥機の稼働条件として、缶体内への給気は、溶媒が塩化メチレンの場合には圧縮空気を含めて、噴霧乾燥に一般的に用いられる気体を用いることができる。溶媒が塩化メチレンと低級アルコールとの混合溶媒である場合には窒素ガスなどの酸素を含まない防爆用の気体を用いる。給気温度は40～120°Cの範囲内に設定することが好ましく、より好ましくは50～100°Cの範囲内に設定することである。噴霧ノズルを用いてミストを形成させる場合、給気圧は0.05～1.5 MPaの範囲に設定することが好ましく、上述のように噴霧ミスト径を小さくするうえで、さらに好ましくは0.1～0.7 MPaの範囲である。化合物Aを含む溶液の送液速度は、噴霧ミストの形成方式の違いや給気圧の設定、さらには噴霧乾燥機の規模によっても変わり得るため、特に限定されるものではない。

### 実施例

以下の実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

なお、以下の実施例および比較例の評価に用いた粉末X線回折装置およびその測定条件は下記のとおりである。

装置：RINT 2200（理学電機（株）製）

測定条件：管球；Cu、管電圧；40 kV、管電流；20 mA、モノクロメータ；グラファイト、スキャンスピード；4°/min、スキャンステップ；0.02°、走査軸；2θ/θ、発散スリット；1°、散乱スリット；1°、受光スリット；0.30 mm、走査範囲；3～40°

### 比較例1

WO99/16770公報の実施例20に記載の方法に準じて得られた淡黄色粉末を塩化メチレンに溶解させた後、メタノールを用いて再結晶することにより結晶性化合物Aを得た。結晶性化合物Aは粉末X線回折測定にて特徴的な回折ピークを示した。

実施例1

比較例1で得られた結晶性化合物A 30 gを塩化メチレン2000 g中に溶解させ、これを減圧下濃縮して5重量%の溶液とした。得られた溶液を、噴霧乾燥機(GS31型、ヤマト科学社製)にて処理(給気温度70°C、送液速度は溶液として毎分10 g)することにより、非晶質である淡黄色の粉体23 gを得た。得られた粉体は粉末X線回折測定にて特徴的な回折ピークを示さないことを確認した。

実施例2

比較例1で得られた結晶性化合物A 360 gを塩化メチレン2600 g中に溶解させ、これを減圧下濃縮して8重量%の濃縮液とした。得られた濃縮液とメチルセルロース(メトローズSM15、信越化学製)72 gをメタノール2700 g中に溶解させた溶液とを混合した。得られた溶液を、噴霧乾燥機(CL-8型、大川原化工機製)にて処理(給気温度90°C、送液速度は溶液として毎分20 g)することにより、淡黄色の粉体290 gを得た。得られた粉体は粉末X線回折測定にて特徴的な回折ピークを示さないことを確認した。

実施例3

比較例1で得られた結晶性化合物A 20 gを塩化メチレン1400 g中に溶解させ、これを減圧下濃縮して4重量%の濃縮液とした。得られた濃縮液中にメタノール320 gを加え、さらに、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(TC-5R、信越化学製)4 gを加えて溶解させた。得られた溶液を、噴霧乾燥機(GS31型)にて処理(給気温度90°C、送液速度は溶液として毎分10 g)することにより、淡黄色の粉体13 gを得た。得られた粉体は粉末X線回折測定にて特徴的な回折ピークを示さないことを確認した。

実施例4

比較例1で得られた結晶性化合物A 8 gを塩化メチレン560 g中に溶解させ、これを減圧下濃縮して4重量%の濃縮液とした。得られた濃縮液中にメタノール120 gを加え、さらに、メチルセルロース(メトローズSM15)1.6 gおよびヒドロキシプロピルメチルセルロース(TC-5R)1.6 gをそれぞれ加えて溶解させた。得られた溶液を、噴霧乾燥機(GS31型)にて処理(給気温

度90°C、送液速度は溶液として毎分10g)することにより、淡黄色の粉体7gを得た。得られた粉体は粉末X線回折測定にて特徴的な回折ピークを示さないことを確認した。

#### 実施例5～13

実施例5～13は、下記の方法により高分子化合物の種類のみを変えることにより同様に調製した。

すなわち、比較例1で得られた結晶性化合物A 8 gを塩化メチレン560g中に溶解させ、これを減圧下濃縮して4重量%の濃縮液とした。得られた濃縮液中にメタノール120gを加え、さらに、以下の高分子化合物をそれぞれ1.6g加えて溶解させた。

実施例5：エチルセルロース（信越エチルセルロース、信越化学製）

実施例6：ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（HPMCP、信越化学製）

実施例7：ヒドロキシプロピルセルロース（日曹HPC-L、日本曹達製）

実施例8：カルボキシメチルエチルセルロース（CMEC、フロイント産業製）

実施例9：ポリビニルピロリドン（コリドンK30、ピーエーエスエフジャパン製）

実施例10：ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート（AEA三共、三共製）

実施例11：メタクリル酸コポリマーL（オイドラギットL、レームファルマ製）

実施例12：アミノアルキルメタクリラクリレートコポリマーE（オイドラギットE、レームファルマ製）

実施例13：酢酸ビニル・ビニルピロリドン共重合物（プラスドンS-630、ISP製）

得られた溶液を、それぞれ噴霧乾燥機(GS31型)にて処理(給気温度90°C、送液速度は溶液として毎分10g)することにより、淡黄色の粉体を得た。得られた粉体は何れも粉末X線回折測定にて特徴的な回折ピークを示さなかった。

実施例1.4.

実施例1で得られた非晶質(10.0g)、マンニトール(10.0g)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(2.0g)、カルボキシメチルスターチナトリウム(5.0g)、及びステアリン酸マグネシウム(0.135g)を混合し、ロータリー式打錠機にて製錠(打錠圧:2ton/錠)した。得られた錠剤を乳鉢・乳棒にて解碎し、篩(JP30号)を用いて整粒した。得られた顆粒に、カルボキシメチルスターチナトリウム(10.0g)を加えて混合し、その371.35mgをヒドロキシプロピルメチルセルロース製カプセル(0号)に充填し、1製剤あたり実施例1で得られた非晶質を100mg含有するカプセル剤とした。

試験例1:粉末X線回折

実施例1および2で得られた粉体および比較例1で得られた結晶性化合物Aの結晶性(結晶化度)につき試験した。結果は図1に示される通りであった。

比較例1で得られた結晶性化合物Aは、粉末X線回折にてその結晶格子を構成する当該分子の規則的な空間配置に起因する固有の回折ピークを示した。一方、本発明により得られた実施例1および2の非晶質または非晶質組成物は、粉末X線回折にて何れも固有の回折ピークを与えない。また、実施例3~13で得られた組成物についても同様な結果が示された。従って、実施例は何れも非晶質であると確認された。

試験例2:溶解性試験(1)

試験液を水または1重量%メチルセルロース水溶液とした場合の各種試料の溶解性を調べた。各種試料につき化合物Aとして約100mgを37°Cに保った試験液500mL中に加え、パドルを用いて200rpmで攪拌した。経時的に採取した試料をメンブランフィルター(サンプレッップLCR13-LG、ミリポア製)にて濾過し、濾液中の化合物Aの濃度をHPLCにて分析することにより求めた。得られた結果をそれぞれ図2および3に示す。

なお、試験例2に用いたHPLCの測定条件は下記のとおりである。

検出器:紫外吸光光度計(測定波長:240nm)

カラム:内径4.6mm、長さ25cmのステンレス管に5μmの液体クロマトグラフ用オクタデシルシリカゲルを充填したInertsil ODS2

4.  $6 \times 250\text{ mm}$

カラム温度：40°C付近

移動相：0.1重量%酢酸アンモニウム：メタノール（45:55）

流量：1 mL/分

試験液が水の場合（図2）、比較例1で得られた結晶性化合物Aの溶解濃度は本系において $1\text{ }\mu\text{g/mL}$ 以下であった。実施例2および3で得られた粉体（非晶質組成物）は約 $18\text{ }\mu\text{g/mL}$ の濃度を示し、それを4時間維持した。実施例1で得られた非晶質は約 $5\text{ }\mu\text{g/mL}$ の濃度に達した後、約 $3\text{ }\mu\text{g/mL}$ に低下した。この濃度低下は、非晶質が水中で結晶化することに起因すると推定される。一方、試験液が1重量%メチルセルロース水溶液の場合（図3）、比較例1で得られた結晶性化合物Aの溶解濃度は試験液が水の場合と同様に $1\text{ }\mu\text{g/mL}$ 以下であったが、実施例1で得られた非晶質は約 $18\text{ }\mu\text{g/mL}$ 以上を示しその濃度を4時間維持した。これらの結果から、メチルセルロースは結晶性化合物Aの可溶化に寄与するものではなく、実施例1で得られた非晶質の結晶化を抑制することによるものと思われる。

#### 試験例3：溶解性試験（2）

水を試験液として、実施例1～4で得られたカプセル剤の溶解性を溶出試験器（富山産業製、NT-6100型、紫外吸光法による自動測定、検出波長：246nm）にて調べた。すなわち、実施例1～4で得られたカプセル剤（実施例1で得られた化合物Aの非晶質を100mg含有）を水（37°C）900mL中に加え、パドルを用いて100rpmで攪拌した。得られた結果は図4に示される通りであった。

実施例1で得られた非晶質は、水の中では溶解濃度の速やかな低下を示す（図2）が、メチルセルロース水溶液中ではそのような溶解濃度の低下をきたすことなく（図3）、実施例2または3で得られた非晶質組成物と同様な溶解性を示した。この結果から、メチルセルロースおよび／またはヒドロキシプロピルメチルセルロースは、非晶質を用いて製剤化する場合の成分として配合されていれば良いことが推定される。

このような観点から調製した実施例1～4で得られたカプセル剤の水中における

溶解性試験の結果（図4）、配合されている実施例1で得られた非晶質は図2で示したような速やかな濃度低下を示さなかった。これらの結果から、実施例1で得られた非晶質も製剤の原料として有用な非晶質であり、メチルセルロースおよび／またはヒドロキシプロピルメチルセルロースを製剤添加物として別途配合することにより、その溶解性が維持されることが確認された。

#### 試験例4：吸収性試験

化合物Aは生体内に吸収されるとその生理活性を発現する本体である7, 8-ジメトキシ-4(5H), 10-ジオキソ-2H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン (WO 95/18130; 以下、化合物Bと称す) に変換される。

比較例1または実施例1で得られた各種試料を1重量%メチルセルロース水溶液に懸濁し、1晩絶食させたビーグル犬 (n=6) に経口投与した後の化合物Bについての血漿中薬物濃度推移は図5に示される通りであった。血漿中薬物濃度-時間曲線下面積(AUC)を比較することで、試料間の吸収性の差を評価した。

なお、採取した血液の血漿中薬物濃度は概略下記の方法により定量した。

橈側皮静脈から採取した血液(約0.7mL)をヘパリン存在下遠心分離(4°C、約9000×g、10min)して血漿を得た。得られた血漿(100μL)にメタノール(400μL)および内部標準物質溶液(7-メチル-4(5H), 10-ジオキソ-2H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピンナトリウム塩、100ng/mL、100μL)を添加し、攪拌し遠心分離(4°C、約9000×g、10min)した。

得られた上清を窒素気流下室温で蒸発乾固させ、残渣に10mmol/Lリン酸緩衝液(pH 7.0)とメタノールの混液(8:2)150μLを加えて再溶解した。遠心フィルター濾過(セントリカット超ミニ(倉紡)、4°C、約9000×g、10min)し、得られた濾液を試料とし、HPLCで測定した。試験例4に用いたHPLCの測定条件は下記のとおりである。

HPLCポンプ：PU-980(日本分光)

デガッサー：DG-980-50(昭和電工)

オートサンプラー：AS-950-10(日本分光)

検出器：FP-920（日本分光）

蛍光検出波長：Ex 270 nm, Em 466 nm (GAIN=100, Response=Standard)

カラム：CAPCELLPAC C18 UG120 (4.6×250 mm, 5 μm、資生堂)

カラム温度：40°C

移動相：10 mmol/L リン酸緩衝液 (pH 7.0) とメタノールによるリニアグラジエント (8:2→2:8)

流速：1.0 mL/min

注入量：20 μL

比較例1で得られた結晶を経口投与した場合と比較して、実施例1で得られた非晶質を投与後の化合物Bの血漿中濃度は有意に高かった。また、実施例1で得られた非晶質は、比較例1で得られた結晶の8分の1の投与量であっても比較例1で得られた結晶投与群をはるかに上回る血漿中濃度推移を示した。これらのことから、本発明により得られる非晶質には、顕著な吸収性の改善が確認された。同様の結果は、カニクイザルでも確認された。

## 請求の範囲

1. 粉末X線回折分析図に回折ピークを示さず、37°Cの1重量%メチルセルロース溶液に15μg/mL～20μg/mLの溶解度を示す、2-(1-イソプロポキシカルボニルオキシ-2-メチルプロピル)-7,8-ジメトキシ-4(5H), 10-ジオキソ-2H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン非晶質化合物。
2. 請求項1に記載の非晶質化合物と、メチルセルロースおよび／またはヒドロキシプロピルメチルセルロースとを含んでなる、組成物。
3. 請求項1に記載の非晶質化合物と、メチルセルロースおよび／またはヒドロキシプロピルメチルセルロースの合計量との混合比率(重量基準)が1:0.01～2の範囲である、請求項2に記載の組成物。
4. 請求項1に記載の非晶質化合物と、高分子化合物とを含んでなる、組成物。
5. 前記高分子化合物が、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセート、メタクリル酸コポリマーL、アミノアルキルメタクリルアクリレートコポリマーE、酢酸ビニル・ビニルピロリドン共重合物から群より選ばれる一種または二種以上である、請求項4に記載の組成物。
6. 2-(1-イソプロポキシカルボニルオキシ-2-メチルプロピル)-7,8-ジメトキシ-4(5H), 10-ジオキソ-2H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピンを塩化メチレンに溶解後、これを噴霧乾燥することを含んでなる、請求項1に記載の非晶質化合物の製造方法。

7. 2-(1-イソプロポキシカルボニルオキシ-2-メチルプロピル)-7,8-ジメトキシ-4(5H), 10-ジオキソ-2H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c] [1]ベンゾアゼピンと、メチルセルロースおよび／またはヒドロキシプロピルメチルセルロースとを塩化メチレンに溶解後、これを噴霧乾燥することを含んでなる、請求項2または3に記載の組成物の製造方法。

8. 2-(1-イソプロポキシカルボニルオキシ-2-メチルプロピル)-7,8-ジメトキシ-4(5H), 10-ジオキソ-2H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c] [1]ベンゾアゼピンと、前記高分子化合物とを塩化メチレンまたは塩化メチレン／低級アルコール混合溶媒に溶解後、これを噴霧乾燥することを含んでなる、請求項4または5に記載の組成物の製造方法。

9. 前記低級アルコールが炭素数1～3のアルキルアルコールである、請求項8に記載の製造方法。

10. 請求項1に記載の非晶質化合物または請求項2～5のいずれか一項に記載の組成物と、医薬上許容される担体を含んでなる、経口投与用医薬組成物。

11. 医薬原末として用いられる、請求項1に記載の非晶質化合物または請求項2～5に記載の組成物。

12. 請求項1に記載の非晶質化合物または請求項2～5に記載の組成物をヒトを含む動物に投与することを含んでなる、アレルギー疾患の予防または治疗方法。

13. 抗アレルギー薬の製造のための、請求項1に記載の非晶質化合物または請求項2～5に記載の組成物の使用。

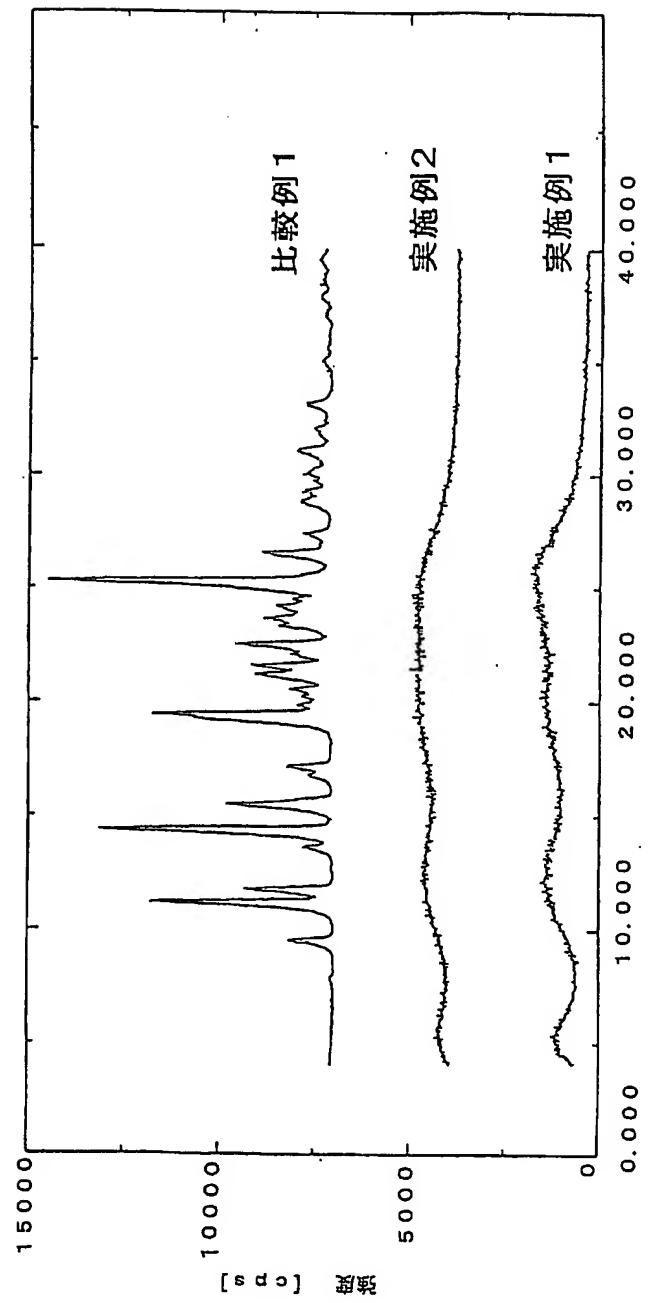


FIG. I

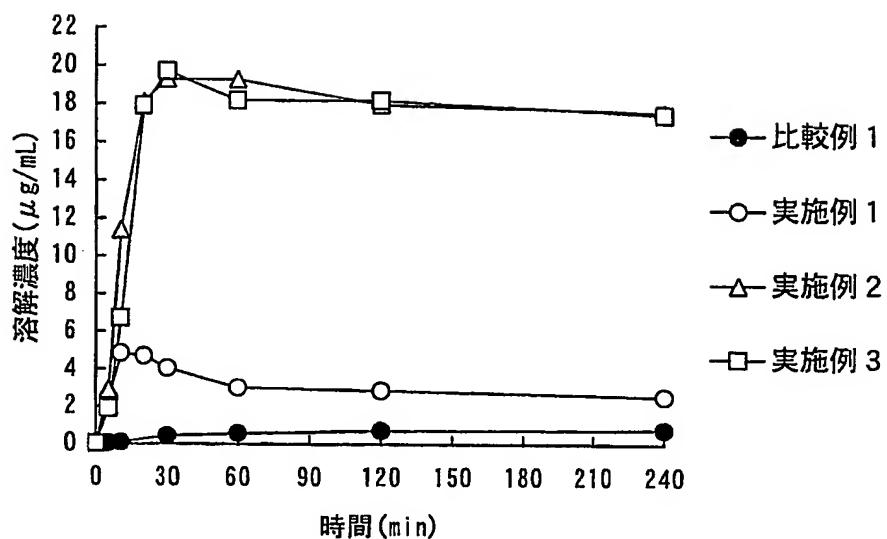


FIG. 2

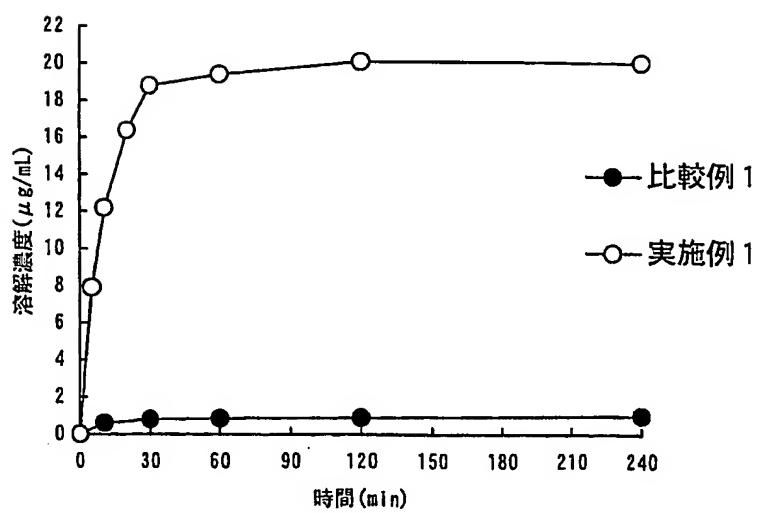


FIG. 3

3/3

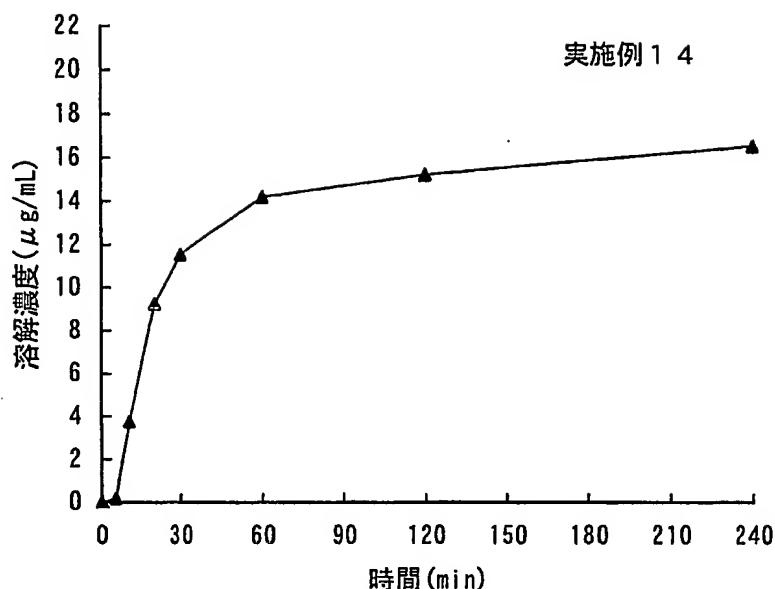


FIG. 4

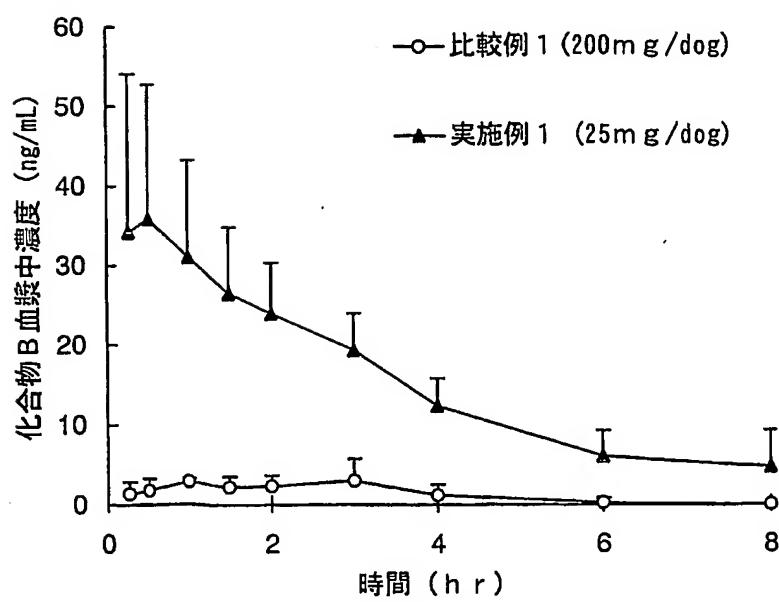


FIG. 5

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP02/13558

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

Int.Cl' C07D487/04, A61K31/55, 9/14, 47/38, A61P29/00, 37/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl' C07D487/04, A61K31/55, 9/14, 47/38

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99/16770 A1 (Meiji Seika Kaisha, Ltd.), 08 April, 1999 (08.04.99), & CA 2305307 A & AU 9186998 A & NO 1026167 A & EP 1026167 A1 & BR 9814055 A & SK 4252000 A & PL 339544 A & HU 4020 A & NZ 503601 A & US 6372735 B	1-11,13

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
03 March, 2003 (03.03.03)

Date of mailing of the international search report  
18 March, 2003 (18.03.03)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP02/13558

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: 12

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The inventions as set forth in claim 12 pertain to methods for treatment of the human body by therapy.

2.  Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3.  Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest  The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))  
Int. C1' C07D487/04, A61K31/55, 9/14, 47/38, A61P29/00, 37/08

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. C1' C07D487/04, A61K31/55, 9/14, 47/38

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 99/16770 A1 (明治製菓株式会社) 1999.04.08 & CA 2305307 A & AU 9186998 A & NO 1026167 A & EP 1026167 A1 & BR 9814055 A & SK 4252000 A & PL 339544 A & HU 4020 A & NZ 503601 A & US 6372735 B	1-11, 13

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 03.03.03	国際調査報告の発送日 18.03.03
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 胡田 尚則 4 P 7918 電話番号 03-3581-1101 内線 3491

## 第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1.  請求の範囲 12 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
    請求の範囲12に記載された発明は、人の身体の治療による処置方法に関するものである。
2.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1.  出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2.  追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3.  出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4.  出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。